

Mitos y realidades de la terapia inmunomoduladora en medicina veterinaria

Desde los glucocorticoides hasta la terapia celular, en este trabajo se aclaran algunos puntos que suelen ser objeto de duda o fuente de error en el uso de los productos usados como inmunomoduladores.

**Dr. Fernando Fariñas Guerrero¹,
Dr. Antonio Villatoro Jiménez²**

¹Especialista en Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas

²Especialista en Terapia y Regeneración Celular
Grupo Instituto de Inmunología Clínica y Terapia Celular (IMMUNESTEM)
Málaga
Imágenes cedidas por los autores

A diferencia de lo que sucede en medicina humana, actualmente las líneas de tratamiento inmunomodulador en medicina veterinaria se basan en la administración de un número limitado de moléculas, que van desde los clásicos corticoides hasta otras más modernas como los inhibidores de la JAK (oclacitinib) o los anticuerpos anti-IL31 para el tratamiento del prurito asociado a la dermatitis atópica.

En este artículo trataremos algunos mitos y realidades en torno a estos fármacos y otras terapias más vanguardistas, entre las que se encuentra la denominada terapia celular inmunomoduladora. De este modo, se pretende dar respuesta a muchas de las cuestiones que diariamente se nos hacen con relación a este tema. En cuanto a las moléculas aquí presentadas, no se ponen en duda en ningún momento sus perfiles de seguridad y eficacia; se trata más bien de aclarar errores de concepto y malentendidos a la hora de hablar o escribir sobre los mecanismos inmunológicos que rigen su acción.

Los GC actúan principalmente bloqueando los mecanismos de inmunidad celular, y tienen un efecto menos marcado sobre la producción de anticuerpos (inmunidad humoral).

Moléculas inmunosupresoras

Glucocorticoides (GC)

Desde su introducción en la práctica clínica en 1949, los GC son utilizados en numerosas enfermedades en las que el componente inflamatorio es determinante. Se originan principalmente en la glándula suprarrenal y tienen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores, antiproliferativos y vasoconstrictores. La administración de GC disminuye el recuento de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos, e incrementa el de neutrófilos, al provocar una redistribución de dichas células sanguíneas entre los compartimentos intra y extravasculares (figura 1). Los GC inhiben la inflamación tanto en sus fases iniciales (edema, dilatación capilar, formación de fibrina y migración de leucocitos) como en las avanzadas (proliferación capilar y de fibroblastos y depósito de fibras de colágeno).

Mito

“Los GC se pueden usar para prevenir y tratar las reacciones adversas de todas las vacunas sin afectar lo más mínimo a la eficacia de las mismas”.

Realidad

Los GC actúan principalmente bloqueando los mecanismos de inmunidad celular, y tienen un efecto menos marcado sobre la producción de anticuerpos (inmunidad humoral). Esto significa que su administración para la prevención o el tratamiento de una reacción adversa vacunal va a tener distintos efectos dependiendo del tipo de vacuna de la que estemos hablando.

Así, para las vacunas convencionales o esenciales (Parvovirus, moquillo y Adenovirus), que confieren una inmunidad principalmente de tipo humoral, la administración de corticoides para la prevención o el tratamiento de una reacción adversa tendrá una menor repercusión en los niveles de seroconversión. Es por ello que en estos casos podremos emplear los GC para tratar o incluso prevenir estas reacciones en animales que previamente hayan presentado algún tipo de reacción frente a estas vacunas.

Normalmente, las dosis empleadas para la prevención van de 0,25 a 0,5 mg/kg/24 horas. Aun así y por cuestiones de seguridad, algunas organizaciones como la WSAVA recomiendan la revacunación de los animales que han estado sometidos a corticoterapia durante la primovacuna, y aconsejan realizar dicha revacunación a partir de las dos semanas de terminado el tratamiento.

En cuanto a las vacunas que basan su efectividad en la instauración de una potente inmunidad celular, como por ejemplo las vacunas frente a *Leishmania* en perros o frente a leucemia/FeLV en gatos, la administración de corticoides podría hacer que la vacunación no fuese eficaz, ya que los GC son especialmente efectivos en el bloqueo de la respuesta inmunitaria de tipo celular Th1, que a su vez es crítica para el establecimiento de una inmunidad efectiva frente a las citadas enfermedades. En los casos en los que se han dado reacciones adversas frente a estas vacunas y se han administrado corticoides, la indicación es volver a iniciar la primovacuna transcurridas al menos dos semanas de la administración del corticoide.

Ciclosporina A (CsA)

La CsA es un polipéptido lipofílico cíclico. Cuando la CsA entra en el citoplasma de la célula se une a una proteína llamada ciclofilina (“ciclo” de ciclosporina y “filina” de apatencia o avidéz). La molécula de CsA unida a la ciclofilina inhibe a su vez otra molécula llamada calcineurina, que es una de las responsables de activar un factor de activación de los linfocitos T, denominado NF-AT (Factor Nuclear de células T activadas). Este NF-AT es el responsable, en el núcleo celular, de activar la transcripción de los genes que dan lugar a la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-2 (IL-2) y otras como el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Por consiguiente, la CsA inhibe la activación de los linfocitos T a través del bloqueo de la producción de IL-2 (figura 2).

Actualmente sabemos que la CsA también bloquea la producción de citoquinas producidas en la respuesta innata como la interleucina-1 (IL-1), que desempeña un papel muy importante en todos los procesos inflamatorios agudos y, sobre todo, en las recientemente denominadas “enfermedades

En portada

Inmunología y enfermedades infecciosas

Dos trabajos conforman nuestra sección principal de este mes, y ambos presentan el mismo objetivo: desentrañar algunos mitos y aclarar determinados conceptos relacionados con el tema central de este número: la inmunología. El primero de ellos se centra en el uso de determinados inmunomoduladores, desde los clásicos hasta los más vanguardistas. El segundo, por su parte, trata en profundidad una de las enfermedades infecciosas más temidas en la primera etapa vital de los perros: la parvovirus.

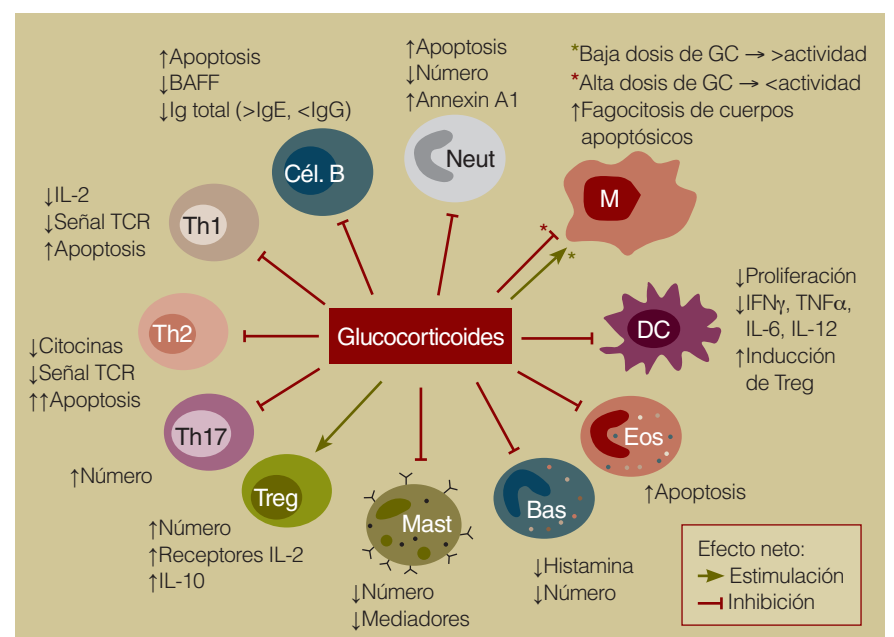


Figura 1. Efecto de los glucocorticoides sobre las distintas células inmunológicas.

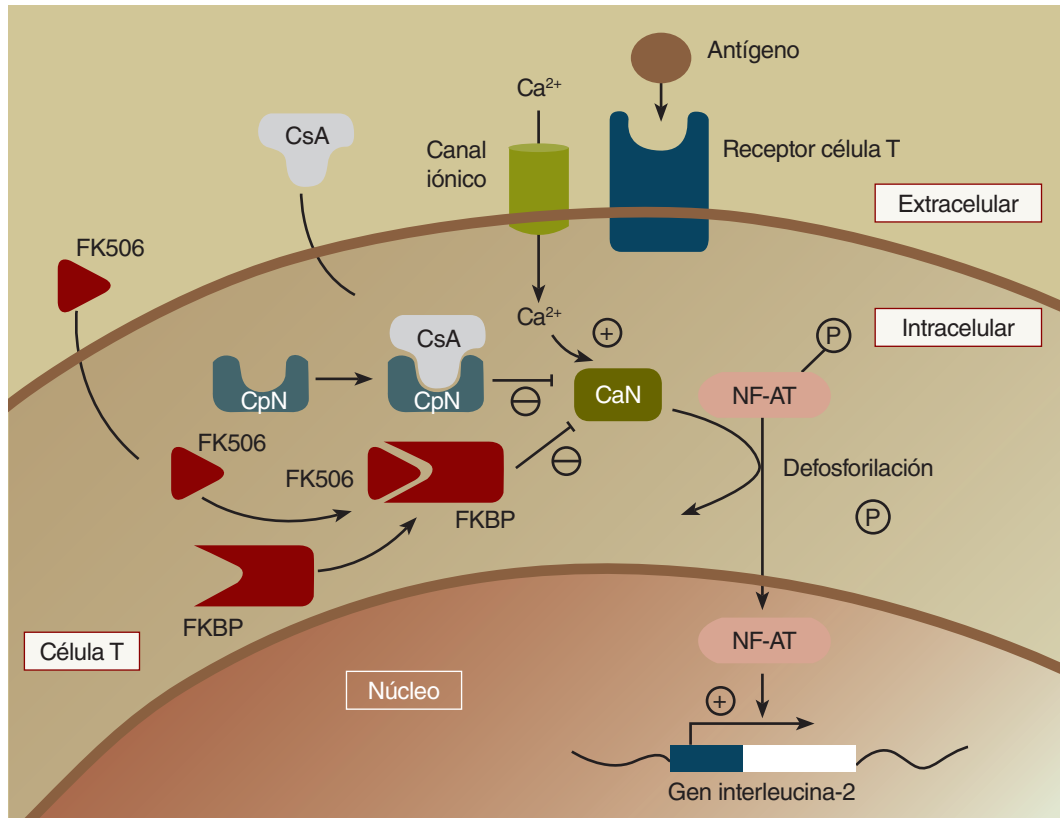


Figura 2. Mecanismo de acción de la ciclosporina.

- ▶ autoinflamatorias”, entre las que se encuentra la fiebre periódica familiar del Shar-Pei (FPF), cuyo desenlace final, en muchos casos, es el desarrollo de un cuadro grave de amiloidosis.

Mito 1

“La CsA puede interferir con las pruebas diagnósticas de intradermorreacción o la serología IgE específica de la dermatitis atópica canina (DAC). Además, no debe ser usada mientras se está administrando inmunoterapia desensibilizante frente a una dermatitis atópica”.

Realidad 1

Desde el punto de vista de su posible interferencia con las pruebas de intradermorreacción y de serología IgE específica frente a alérgenos para el diagnóstico de la DAC, la CsA no parece tener efectos interferentes cuando se administra en dosis terapéuticas.

En humanos se ha comprobado, incluso, que bajas dosis de CsA incrementan el número y la actividad de los linfocitos T reguladores (Tregs), células que intervienen en los mecanismos de tolerancia antigénica, con el consiguiente efecto sinérgico con la inmunoterapia desensibilizante.

Mito 2

“En el tratamiento de la DAC, la ciclosporina no debe ser administrada con la comida, pues se altera su farmacocinética”.

Realidad 2

Trabajos publicados recientemente demuestran que la administración conjunta de ciclosporina con las comidas no solo no altera la farmacocinética del producto, sino que también sirve para minimizar algunos de los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco, como son sobre todo los vómitos, que llegan a darse entre el 14 y 42 % de los perros y afectan especialmente a las razas pequeñas.

Mito 3

“Con objeto de reducir las dosis de ciclosporina, se puede administrar con antifúngicos tipo ketoconazol”.

Realidad 3

La vía enzimática que emplea la CsA para producir sus metabolitos activos es usada también por otros fármacos, por lo que su administración conjunta podría modificar su acción a la alta o a la baja. Varios estudios demuestran que la administración conjunta de ketoconazol y ciclospo-

rina en dosis de 2,5 mg/kg/día cada uno es tan efectiva como una dosis de 5 mg/kg/día de ciclosporina sola.

Aunque en humanos tanto el fluconazol como el itraconazol muestran un efecto similar, esto último no se ha observado en perros. Por lo tanto, a la hora de tratar una infección por *Malassezia* en una DAC que está siendo tratada con ciclosporina, lo ideal sería sustituir el ketoconazol por itraconazol o fluconazol.

Desde el punto de vista de su posible interferencia con las pruebas de intradermorreacción y de serología IgE específica frente a alérgenos para el diagnóstico de la DAC, la CsA no parece tener efectos interferentes cuando se administra en dosis terapéuticas.

Inhibidores de la quinasa Janus 1 (JAK-1)

Oclacitinib es un fármaco capaz de inhibir unas moléculas llamadas quinasa de Janus o JAK (*Janus kinase*). Los perros y los humanos tienen cuatro tipos de moléculas JAK (JAK 1, 2, 3 y TYK 2) (figura 3). La JAK 1 en el perro está involucrada principalmente en la acción de determinadas citoquinas, principalmente de la vía Th2 responsable de procesos alérgicos. Además, también se ha visto un cierto nivel de acción, aunque en menor grado, sobre la actividad de citoquinas de estirpe Th1, como la interleucina 2 (IL-2) y el interferón gamma (IFN- γ).

Por lo tanto, oclacitinib es un fármaco que inhibe fundamentalmente la JAK 1, aunque no exclusivamente, ya que tiene una cierta capacidad de inhibición parcial del resto de las moléculas JAK mencionadas, aunque mucho menor. El control del prurito se ejerce fundamentalmente a través de la inhibición de la acción de una interleucina llamada IL-31.

Personalmente, defino a oclacitinib como un “Ferrari,” debido a la rápida reducción que produce del prurito, con un buen perfil de seguridad. No solo reduce el prurito asociado a la DAC, sino también la inflamación de la piel, sin interferir en la realización de pruebas alérgicas. Como efectos secundarios se han observado únicamente signos gastrointestinales leves como diarrea, vómitos o anorexia en los primeros 14 días de tratamiento, así como otros que pueden presentarse con menos frecuencia, como piodermas, otitis, e infecciones cutáneas por levaduras en los tratamientos a largo plazo. Aun siendo una gran molécula, hemos de aclarar algunos pequeños errores de concepto.

Mito 1

“Oclacitinib no es un inmunosupresor, sino un inmunomodulador”.

Realidad 1

El sufijo -ib, proviene de la palabra “inhibidor”. La definición de inmunomodulador es la de una sustancia que modifica, aumentando (inmunoestimulante) o disminuyendo (inmunosupresor) la capacidad del sistema inmunitario de ejercer una o más de sus funciones, como la producción de anticuerpos, el reconocimiento antigénico, o la secreción y actividad de mediadores inflamatorios. Atendiendo a esta definición, oclacitinib entra dentro del grupo de los inmunomoduladores inmunosupresores/inmunodepresores, ya que inhibe/bloquea mecanismos de transducción de señales para la acción de numerosas citoquinas fundamentales para el establecimiento de una respuesta inmunitaria. Entre estas citoquinas se encuentran la IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31, esta última la principal diana de esta molécula, ya que es la citoquina responsable del prurito asociado a la DAC. Esto significa que puede suprimir no tanto la producción de citoquinas, sino la acción de estas.

Por su efecto inmunomodulador-inmunosupresor, este producto puede aumentar la sensibilidad a infecciones bacterianas (piodermas), ectoparasitarias (demodicosis) y exacerbar los procesos neoplásicos, y es por esta razón por la que los animales que se van a tratar deberían ser correctamente diagnosticados antes de instaurar el tratamiento. En caso de terapia de mantenimiento a largo plazo, se requerirá realizar controles analíticos periódicos.

Mito 2

“Oclacitinib no inhibe la producción de interferón gamma y, por lo tanto, no inhibe los mecanismos de inmunidad celular”.

Realidad 2

Las citoquinas cuya acción es inhibida por oclacitinib intervienen tanto en mecanismos de inmunidad innata como de inmunidad celular Th1 e inmunidad humoral Th2. Es por ello por lo que, como ya se ha comentado anteriormente, pacientes tratados con esta molécula pueden hacerse más susceptibles, o padecer un agravamiento de sus infecciones bacterianas (fundamentalmente piodermas), demodicosis y neoplasias. De hecho, se han publicado algunos trabajos donde se reporta el desarrollo de papilomas orales solitarios en algunos animales. En sentido inmunológico-clínico, estos datos hablan a favor de que oclacitinib, aun teniendo un gran perfil de seguridad y siendo un gran fármaco, podría entorpecer en parte mecanismos de respuesta inmunitaria celular Th1, lo que explica el porqué de la posibilidad de empeorar demodicosis, neoplasias o dar lugar a papilomatosis, ya que todas estas dependen de mecanismos de inmunidad celular para hacer frente a ellas de forma efectiva. Por esta razón y hasta que no se demuestre lo contrario, no se debería aconsejar la administración de vacunas basadas en la instauración de una potente respuesta celular (como, por ejemplo, vacunas frente a *Leishmania*), mientras el animal esté en tratamiento con esta molécula, ya que podría interferir con la respuesta inmunitaria requerida para el establecimiento de una protección adecuada frente a la enfermedad. Existe, en cambio, un peli-

gro ínfimo o nulo para el resto de vacunas (parvovirus, moquillo, etc.).

Aunque existen comunicaciones en congresos en las que se ha observado que oclacitinib no interfiere con la producción de IFN- γ , esto no significa que no inhiba en todo o en parte su actividad. Por mucho IFN- γ que se secrete este no puede, teóricamente, actuar de manera normal, ya que el fármaco bloquea los mecanismos de transducción de señales que dan lugar a su efecto a nivel inmunológico. Siguiendo con el modelo teórico de respuesta inmunitaria y conociendo las propiedades inmunofarmacológicas del producto, oclacitinib muestra un cierto nivel de interferencia con las respuestas asociadas a la acción de otras citoquinas como la IL6, la cual desarrolla numerosas actividades (figura 2), entre las que se encuentran algunas tan importantes como el establecimiento de respuestas efectivas de inmunidad mediada por neutrófilos y macrófagos (respuesta Th17), fundamentales para la defensa frente a gérmenes piogénicos como los estafilococos. Quizá por esto también en el SPC del producto se recoge el hecho de que su uso en un animal con pioderma puede ser contraproducente. En definitiva, oclacitinib en un gran fármaco que muestra un gran perfil de seguridad, eficacia y sofisticación a nivel molecular. Pero esto no justifica su uso indiscriminado en cualquier tipo de prurito ni en cualquier paciente, si este no ha sido previamente bien diagnosticado. Es tan buen fármaco para tratar el prurito que muchos podríamos olvidarnos de seguir haciendo diagnósticos dermatológicos.

Moléculas inmunoestimulantes antiinfecciosas

Domperidona

La domperidona es un fármaco clásico que en medicina humana cuenta con una amplia experiencia de empleo, aunque no como inmunomodulador/inmunoestimulante. En perros se emplea tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la leishmaniosis, ya que actúa a través del efecto antagónico que ejerce sobre la dopamina, dando lugar a la producción secundaria de un alto nivel de prolactina (hiperprolactinemia). Dicha hormona tiene la capacidad de interactuar con el sistema inmunitario del animal, induciendo una hiperestimulación de la actividad Th1 o de inmunidad celular en el organismo.

A la hora de tratar una infección por Malassezia en una DAC que está siendo tratada con ciclosporina, lo ideal sería sustituir el ketoconazol por itraconazol o fluconazol.

Mito

“La domperidona actúa como una vacuna, estimulando específicamente una respuesta frente a *Leishmania infantum*”.

Realidad

A diferencia de las vacunas profilácticas y terapéuticas, la domperidona es más bien un estimulante inespecífico que activa la vía Th1 de forma indiscriminada, sin especificidad para el antígeno en cuestión. Por lo tanto, su funcionamiento no debe ser entendido como el de una vacuna, sino más bien como el de un inmunomodulador-inmunopotenciador de la inmunidad celular general que afecta positivamente a la defensa frente a la infección por *Leishmania infantum*. Personalmente, creo que esta molécula con actividad pro-Th1 inespecífica podría dar mucho más de sí, sobre todo

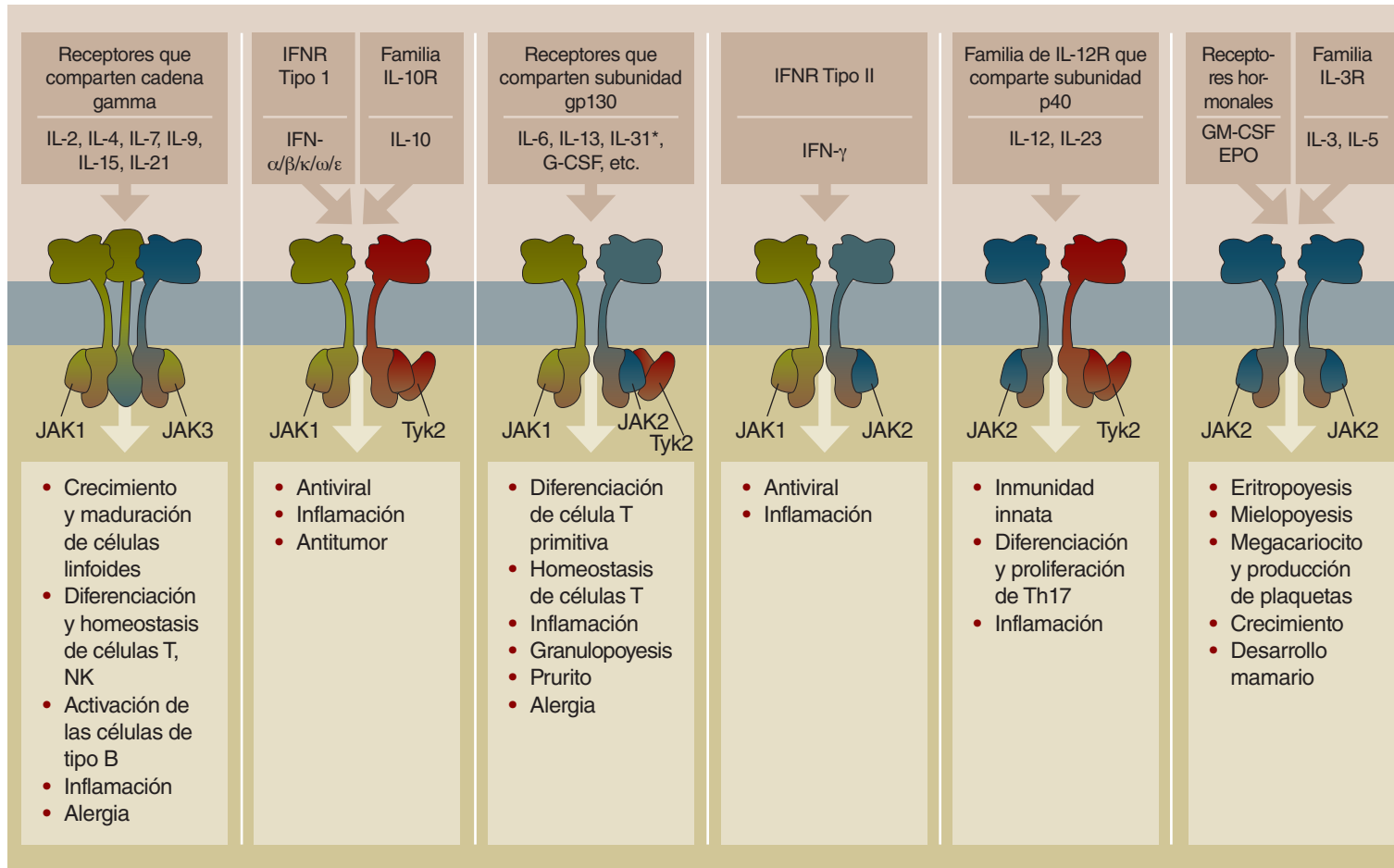


Figura 3. Distintos tipos de JAK y la función asociada a los mismos.

► en patologías donde la estimulación de esta vía Th1 fuese deseable, como en algunas enfermedades autoinmunitarias, alérgicas como la DAC e incluso como adyuvante en el tratamiento de algunas neoplasias.

Esto, evidentemente, entra dentro del campo de lo teórico, por lo que desde estas páginas animo a la evaluación y estudio de su comportamiento en estas enfermedades.

Interferón-omega recombinante felino

Esta molécula pertenece al grupo de los interferones de tipo I, con propiedades inmunomoduladoras y antivirales. Al presentar un alto grado de homología con el interferón de la especie canina, es capaz de mostrar actividad cruzada en ambas especies. En gatos se indica para un amplio rango de virus (como Herpesvirus felino, FIV, Calicivirus y PIF, entre otros), mientras que en el perro la principal indicación es el tratamiento adyuvante de la parvovirus.

Mito 1

“Llevo tres días luchando frente a una parvovirus en un perro y no veo una respuesta satisfactoria. ¿Puedo utilizar el interferón-omega como último recurso?”

Realidad 1

Los estudios llevados a cabo con esta molécula indican que su utilización en casos de parvovirus puede tener algún beneficio siempre y cuando se administre en las primeras 24-36 horas tras la aparición del cuadro clínico, ya que pierde toda efectividad transcurrido este tiempo.

Mito 2

“El interferón-omega es ideal frente al PIF”.

Realidad 2

Varios estudios han demostrado que el tratamiento del PIF es sumamente complicado, y suele estar lleno de fracasos. Aunque en un principio se indicó que el interferón omega podría ser una alternativa eficaz en el tratamiento del PIF, varios trabajos y metanálisis han demostrado que su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad es poco o nada significativa.

Mito 3

“El interferón alfa de humana es una alternativa más eficaz que el interferón omega”.

Realidad 3

La administración tanto de interferón alfa como de interferón omega en el tratamiento

de determinadas virosis como FIV, FeLV y FCV han reportado buenos resultados clínicos. La diferencia entre ambas moléculas estriba en la especie de la que proviene. El interferón alfa que se utiliza en la clínica veterinaria es una molécula recombinante humana (rHuIFN-alfa), mientras que el interferón omega es una molécula recombinante felina (rFeIFN-omega). Esto implica que el grado de homología en el interferón omega es absoluto si la especie de destino es un gato y casi total si es un perro. A diferencia del interferón alfa humano, en el que la falta de homología es grande, esto puede llevar al establecimiento de una respuesta inmunitaria humoral neutralizante en el animal tratado con esta molécula. No es infrecuente, por tanto, que los animales tratados con rHuIFN-alfa desarrollen a lo largo de su administración anticuerpos neutralizantes frente a esta molécula, lo cual es sumamente improbable con el rFeIFN-omega.

Terapias inmunomoduladoras de vanguardia

Terapia con células madre mesenquimales (MSC)

La terapia celular, o uso de células como agentes terapéuticos, plantea una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, proporcionando los elementos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados.

Actualmente, en la especie humana existen más de 5.700 estudios clínicos (www.clinicaltrials.gov) para el tratamiento de diferentes patologías empleando diversos tipos de células madre.

En medicina veterinaria, las MSC procedentes de médula ósea y tejido adiposo son las principales fuentes de empleo en terapia celular. Existen diferencias entre ellas respecto a la cantidad, proliferación, capacidad de diferenciación, fenotipado, propiedades inmunomoduladoras, etc.

Además de su función como reservorio de células indiferenciadas para la regeneración de los tejidos en que se ubican, cada vez hay más evidencias de que el mecanismo de acción de las MSC se realiza por efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, así como por la liberación de una gran variedad de sustancias bioactivas con efectos autocrinos y paracrinos, engloba-

das bajo el concepto de secretoma. Ahí se incluyen casi 200 tipos diferentes de moléculas, incluyendo proteínas, factores de crecimiento, antioxidantes, proteosomas y exosomas, cuyo objetivo son multitud de dianas biológicas (efecto pleiotrópico) a través de un efecto paracrino.

De entre todos los mecanismos de actuación de las MSC, es más que aceptado que la habilidad de modular el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a estas células (figura 4). Se comportan como un medicamento “inteligente”, ya que dependiendo del microambiente inflamatorio que encuentren, su acción sobre este será distinta.

Mito 1

“Las MSC pueden producir tumores”.

Realidad 1

Las MSC no producen tumores. Solo está contraindicada su utilización en animales con determinados procesos tumorales activos, cuyo crecimiento parece que pueden facilitar. Sin embargo, existen otros tipos celulares que sí producen tumores, como las células madre embrionarias, que prácticamente no son empleadas en veterinaria y que pueden conducir al desarrollo de teratomas.

El uso de interferón-omega recombinante en casos de parvovirus puede tener algún beneficio siempre y cuando se administre en las primeras 24-36 horas tras la aparición del cuadro clínico.

Mito 2

“Lo ideal siempre es utilizar células autólogas”.

Realidad 2

Factores como la edad, la fuente celular, la medicación y las enfermedades concomitantes en el animal o persona enferma que va a recibir el tratamiento tienen un impacto negativo en la capacidad regenerativa de sus propias MSC (autólogas), incluyendo cambios en el potencial de diferenciación, proliferación, expresión génica, capacidad angiogénica e inmunomodulación. A ello hay que sumarle el que, en determinadas razas de animales de compañía limitadas por su pequeño tamaño, es difícil la obtención de muestras de algún tejido (médula ósea) y, por consiguiente, el posible trasplante autólogo de sus MSC.

Por otro lado, gracias a su baja inmunogenicidad al carecer del antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) y a su resistencia a la criopreservación, permiten la creación de bancos celulares para uso alogénico, lo que facilita sobremanera la logística necesaria para estas terapias avanzadas, con una rápida iniciación del tratamiento, evitando la extracción del tejido donante y el aislamiento de sus MSCs.

Debido a que las MSC alogénicas (heterólogas) de un donante sano pueden tener un funcionamiento y capacidad inmunomoduladora superior a las MSC autólogas del animal o persona enferma, actualmente y tras la evaluación del caso, puede ser recomendable la utilización de aquellas. Hay que insistir en que no debe existir el temor de que estas MSC puedan ser rechazadas por el sistema inmunitario del receptor, ya que se trata de células “inmunoprivilegiadas” que no expresan antígenos de reconocimiento “extraños”. □

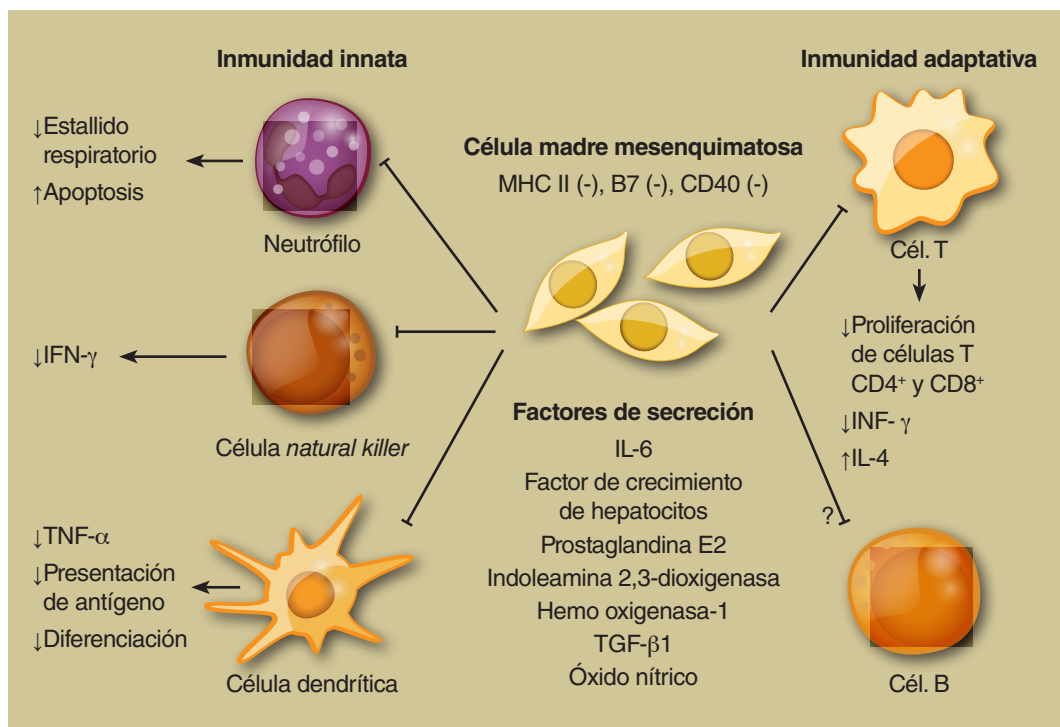


Figura 4. Efectos inmunomoduladores de las MSC.